


METHOD AND DEVICE FOR CAPSULATING ACTIVE INGREDIENTS

Publication number: WO9934780
Publication date: 1999-07-15
Inventor: INNEREBNER FEDERICO (CH)
Applicant: BUEHLER AG (CH); INNEREBNER FEDERICO (CH)
Classification:
- **International:** **A61K9/16; A61K9/20; A61K9/16; A61K9/20; (IPC1-7):**
A61K9/20; A61K9/16
- **European:** A61K9/16H4; A61K9/16H6F; A61K9/16P4
Application number: WO1998CH00350 19980819
Priority number(s): DE19981000742 19980112

Cited documents:

 WO952554
 WO920014
 FR217904
 EP072974
 EP024090
more >>

[Report a data error here](#)

Abstract of WO9934780

The invention relates to a method for capsulating or blending one or several active ingredients, pharmaceuticals, vitamins and/or flavourings in a carrier substance, according to which method the active ingredients, pharmaceuticals, vitamins and/or flavourings are dispersed in a matrix of thermoplastic starch and an intermediate layer or phase connecting layer by melt extrusion and capsulated and the substance to be capsulated or coated is subjected to temperatures of between 20 DEG C and no more than 80 DEG C, but preferably of between 30 DEG C and 60 DEG C.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Attorney Docket No.: 11390-009

Serial No.: 09/980,727

Reference: **B08**



PCT

 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20, 9/16</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/34780</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juli 1999 (15.07.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00350</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. August 1998 (19.08.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 00 742.6 12. Januar 1998 (12.01.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BÜHLER AG [CH/CH]; CH-9240 Uzwil (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): INNEREBNER, Federico [CH/CH]; Sihlfeldstrasse 164, CH-8004 Zürich (CH).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BÜHLER AG; Patentabteilung, CH-9240 Uzwil (CH).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CAPSULATING ACTIVE INGREDIENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM VERKAPSELN VON WIRKSTOFFEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for capsulating or blending one or several active ingredients, pharmaceuticals, vitamins and/or flavourings in a carrier substance, according to which method the active ingredients, pharmaceuticals, vitamins and/or flavourings are dispersed in a matrix of thermoplastic starch and an intermediate layer or phase connecting layer by melt extrusion and capsulated and the substance to be capsulated or coated is subjected to temperatures of between 20 °C and no more than 80 °C, but preferably of between 30 °C and 60 °C.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einkapselung oder zum Blenden eines oder mehrerer Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe in einer Trägersubstanz, wobei die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe, in einer Matrix aus thermoplastischer Stärke und einer Zwischenschicht oder Phasenvermittlerschicht durch Schmelzextrusion dispergiert und eingekapselt werden und der zu verkapselnde bzw. beschichtende Stoff einer Temperatur von 20 °C bis maximal 80 °C, vorzugsweise von 30 °C bis 60 °C ausgesetzt wird.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren und Vorrichtung zum Verkapseln von Wirkstoffen

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einkapselung oder zum Blenden eines oder mehrerer Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe in einer Trägersubstanz.

Es ist zum Zwecke der Haltbarkeit, des Geschmacks, der Anwendung oder der retardierten Wirkung eines oder mehrerer Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe wünschenswert, diese zu verkapseln oder mit einem Überzug zu versehen. Insbesondere ist diese Massnahme für thermolabile Stoffe geeignet.

15 Eine Vielzahl von Verfahren zum Verkapseln von Stoffen jeglicher Art ist bekannt. In der DE 40 02 257 A1 ist ein Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz bekannt. Hierbei wird als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

25 Das oben vorgeschlagene Verfahren ist nicht anwendbar für hydrophobe Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe. Weiterhin ist eine gezielte Einstellung von Parametern, wie zum Beispiel Stärkeart, Molekulargewicht, Auswahl und Konzentration des Emulgators, Weichmacherart und -gehalt etc. (bitte vervollständigen) nicht oder nur sehr erschwert möglich.

30 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nunmehr darin, die oben genannten Nachteile zu beseitigen. Insbesondere soll durch das erfindungsgemässe Verfahren eine Verkapselung von thermolabilen Stoffen ermöglicht werden, d.h. die Schmelztemperaturen sollen niedrig und die Wärmebelastung von kurzer Dauer sein.

Erfindungsgemäss wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe, in einer Matrix aus thermoplastischer Stärke und einer Zwischenschicht oder Phasenvermittlerschicht durch Schmelzextrusion dispergiert und eingekapselt werden, wobei der zu verkapselnde bzw. beschichtende Stoff
5 einer Temperatur von 20°C bis maximal 80°C, vorzugsweise von 30°C bis 60°C ausgesetzt wird.

Durch die Auswahl und die Kombination von geeigneten Stärkearten, Emulgatoren, Hilfsstoffen, Prozessführung, Parameter und Extruder- und Gerätekonfigurationen
10 wird es ermöglicht die gewünschten tiefen Schmelztemperaturen unter 80° C zu erreichen. Die zu verkapselnden Stoffe werden darüber hinaus während nur einer kurzen Zeit von maximal einer Minute einer Wärmebelastung bei relativ niedrigen Temperaturen ausgesetzt.

15 Es wird weiterhin vorgeschlagen als Verkapselungsstoff pregelatinisierte Stärke zu verwenden.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Blendkapselung. Dabei wird der zu verkapselnde Stoff in einer Trägermatrix aus thermoplastischer oder pregelatinisierter Stärke dispergiert. Zwischen der Matrix und dem zu verkapselnden Stoff kommt
20 eine Zwischenschicht, oder auch Phasenvermittler genannt, hinzu. Einerseits übernimmt diese Zwischenschicht die Funktion des Haftvermittlers, damit eine möglichst gute Einbindung des zu verkapselnden Stoffes in die Matrix gewährleistet ist. Weiterhin kommt bei der Verkapselung von Pharmawirkstoffen eine therapeutische Bedeutung in der Weise hinzu, wobei die Schichtdicke und der – stoff dieser Zwischen-
25 schicht die Retardation des Pharmawirkstoffes im menschlichen Körper beeinflusst.

Bevorzugt werden die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe als Emulsion oder nativ in den Extruder eindosiert.

30

Als Matrix oder Trägerwerkstoff kommt beispielsweise thermoplastische Stärke zum Einsatz . Die Stärke kann in nativer Form, bevorzugt aber in einem pregelatinisierten

Zustand vorliegen. Verschiedene Abbaustufen der Stärken, sogenannten Zuckerstärken werden ebenfalls je nach Anforderung eingesetzt.

5 Um eine möglichst tiefe Schmelztemperatur vor dem Eindosieren der Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe zu erreichen, werden nach einem weiteren bevorzugten Verfahrensschritt mit oder nach der Eindosierung der Stärke Weichmacher, Emulgatoren und/oder Hilfsstoffe aber vor dem Eindosieren der Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe in die Stärke teilweise oder ganz eindosiert und eingearbeitet.

10

Die teilweise oder gesamte Eindosierung des Emulgators oder der Emulgatoren oder ähnlicher Hilfsstoffe, wie z. B. Kalziumstearat oder Fettsäure, vor der Eindosierung der zu verkapselnden Stoffe bewirkt eine Abnahme der Oberflächenspannung der thermoplastischen Stärke und ermöglicht eine sehr tiefe Schmelztemperaturführung der Stärke.

15

Weiterhin können zusätzlich die Emulgatoren und/oder die Hilfsstoffe als Zwischenschicht oder Phasenvermittlungsschicht eingesetzt werden.

20

Die Emulgatoren und/oder die Hilfsstoffe können somit eine Doppelrolle übernehmen. Sie dienen einerseits als Mittel zur Erniedrigung der Oberflächenspannung und damit zur Erlangung einer tiefen Schmelztemperaturführung. Andererseits können sie gleichzeitig als Zwischenschicht oder Phasenvermittlungsschicht eingesetzt werden.

25

Als Weichmacher werden bevorzugt Wasser und/oder niedrig oder hochmolekulare mehrwertige Alkohole einzeln oder in Kombination verwendet.

Beispielsweise kommen Glycerin, Sorbitol etc. als Weichmacher einzeln oder in Kombination in Betracht.

30

Gemäss eines bevorzugten Verfahrensschrittes werden die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe möglichst kurz vor dem Extruderausgang eindosiert.

Die möglichst späte Eindosierung der zu verkapselnden Stoffe verkürzt die Dauer der Wärmebelastung im Extruder.

Die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe sind einer Verweilzeit von
5 5 Sekunden bis maximal einer Minute, vorzugsweise 10 bis 30 Sekunden im Extruder ausgesetzt.

Vorzugsweise sind die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe 4 bis 8
L/D Verfahrenslängen im Extruder ausgesetzt.

10

Die Verkapselung und/oder das teilweise Blenden erfolgt mittels eines Extruders mit mindestens zwei Schnecken und die anschliessende Granulation mittels eines nachgeschalteten Einwellenextruders.

15

In der Regel werden bei diesem erfindungsgemässen Verfahren Zwei- oder Mehrwellenextruder eingesetzt. Durch einen nachgeschalteten Einwellenextruder können sehr kleine Granulate hergestellt werden, beispielsweise mit einem Granulatdurchmesser von kleiner 1 mm. Der Vorteil des nachgeschalteten Extruders liegt insbesondere auch darin, dass durch die geringe Schereinwirkung und mögliche niedrige
20 Temperaturführung geringere Schmelztemperaturen zu erreichen.

Anschliessend wird die Erfindung anhand von Zeichnungen und Beispielen näher erläutert.

25 Es zeigen:

Figur 1 eine Extruderkonfiguration gemäss der Beispiele 1, 3 und 5 und

Figur 2 eine Extruderkonfiguration gemäss der Beispiele 2, und 4.

30

Die Figur 1 zeigt eine bevorzugte Extruderkonfiguration eines Zweiwellenextruders mit einzelnen Gehäusen 1 bis 10. In verschiedenen Gehäusen sind Dosierungen D1 bis D4 schematisch dargestellt. In der Figur 1 sind die Dosierungen an den Gehäusen

sen 1, 2, 7, und 9 vorgesehen. In den Beispielen sind auch Dosierungen an anderen Gehäusen genannt. Im Gehäuse 5 ist eine Vakuumeinrichtung 11 zur Entgasung angeordnet. Den Abschluss des Extruders bildet eine Düse 12. Die Düse kann zentrisch oder dezentrisch zur Extruderachse angeordnet sein.

5

In der Figur 2 ist anstelle der Düse 12 ein Einwellenextruder 14 über einen Zwischenabschnitt 13 nachgeschaltet. Ansonsten ist stimmt die Figur 2 mit der Figur 1 überein.

10

Beispiel 1:

15 kg pregelatinisierte Stärke wird in Gehäuse 1 eindosiert. In Gehäuse 2 werden 8 Kg einer Mischung von 6 Teilen Wasser, 1 Teil Glycerin und 1 Teil Lecithin eingegeben. Der Wirkstoff, beispielsweise 0,5 kg Acetyl-salizylsäure wird über das Gehäuse 9 dem Extruder zugegeben.

Die Temperaturführung geschieht in der Weise, dass die Produkttemperaturen in den Gehäusen 2 bis 7 bei ca. 70° C, in den Gehäusen 8 bis 10 bei ca. 60° C und an der Düse bei ca. 70° C liegen

20

Die Granulation erfolgt mittels einer an sich bekannten Kopfgranulation nach dem Extruderausgang, wobei die Granulatgröße bei ca. 2 bis 3 mm liegt.

25

Beispiel 2:

15 kg pregelatinisierte Stärke wird in Gehäuse 1 eindosiert. In Gehäuse 2 werden 6 Kg einer Mischung von 4 Teilen Wasser, 2 Teilen Glycerin eingegeben und 2 kg Lecithin in Gehäuse 7. Der Wirkstoff, beispielsweise 0,5 kg Acetylsalizylsäure wird über das Gehäuse 9 dem Extruder zugegeben.

30

Dem Zweiwellenextruder ist anstelle der Düse ein Einwellenextruder mit anschließender Kopfgranulation nachgeschaltet mit einer erreichten Granulatgrösse von ca. 1 mm.

- 5 Die Temperaturführung geschieht in der Weise, dass die Produkttemperaturen in den Gehäusen 2 bis 7 bei ca. 70° C, in den Gehäusen 8 bis 10 bei ca. 50° C und an dem Einwellenextruder ca. 50°. Düse bei ca. 70° C liegen

10 Beispiel 3:

15 15 kg pregelatinisierte Stärke wird in Gehäuse 1 eindosiert. In Gehäuse 2 werden 6 Kg einer Mischung von 4 Teilen Wasser, 2 Teilen Glycerin eingegeben. Weitere 3 kg einer Mischung aus 1 Teil, Lecithin, 1,5 Teilen Wasser und 0,5 Teilen eines Wirkstoffes, beispielsweise Acetyl-salizylsäure, wird über das Gehäuse 8 dem Extruder zugegeben.

Alles andere entspricht dem Beispiel 1.

20 Beispiel 4:

Die Zusammensetzung entspricht der von Beispiel 3. Die Temperaturführung, Granulationsgrösse und die Anordnung Zweiwellenextruder in Verbindung mit einem nachgeschalteten Einwellenextruder entspricht Beispiel 2.

25

Beispiel 5:

30 18 kg native Stärke mit ca. 18% Wasser wird in Gehäuse 1 eindosiert. In Gehäuse 2 werden 4 kg einer Mischung aus 3 Teilen Wasser und 1 Teil Glycerin eingegeben und 1,5 kg einer Mischung aus 1 Teil Lecithin und 0,5 Teilen Glycerinmonostearat in Gehäuse 7. Der Wirkstoff, beispielsweise 0,5 kg Acetylsalizylsäure wird über das Gehäuse 8 dem Extruder zugegeben. Zur Entgasung ist bei diesem Beispiel am Gehäuse 5 eine Vakuumeinrichtung angeschlossen.

Die Zweiwellenextruderkonfiguration entspricht der von Beispiel 1.m.

Die Temperaturführung geschieht in der Weise, dass die Produkttemperaturen in
5 dem Gehäuse 2 bei ca. 80° C, im Gehäuse 3 bei ca. 120°, in den Gehäusen 4 und 5
bei ca. 100°, in den Gehäusen 6 und 7 bei ca. 70° und in den Gehäusen 8 und 9 bei
ca. 60° C liegen

Patentansprüche

5

1. Verfahren zur Einkapselung oder zum Blenden eines oder mehrerer Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe in einer Trägersubstanz, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe, in einer Matrix aus thermoplastischer Stärke und einer Zwischenschicht oder Phasenvermittlerschicht durch Schmelzextrusion dispergiert und eingekapselt werden, wobei der zu verkapselnde bzw. beschichtende Stoff einer Temperatur von 20°C bis maximal 80°C, vorzugsweise von 30°C bis 60°C ausgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verkapselungsstoff pregelatinisierte Stärke verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe als Emulsion oder nativ in den Extruder eindosiert werden.

20

4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass mit oder nach der Eindosierung der Stärke Weichmacher, Emulgatoren und/oder Hilfsstoffe aber vor dem Eindosieren der Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe in die Stärke teilweise oder ganz eindosiert und eingearbeitet werden, um eine möglichst tiefe Schmelztemperatur vor dem Eindosieren der Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe zu erreichen.

5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich die Emulgatoren und/oder die Hilfsstoffe als Zwischenschicht oder Phasenvermittlerschicht eingesetzt werden.

30

6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Weichmacher Wasser und/oder niedrig oder hochmolekulare mehrwertige Alkohole einzeln oder in Kombination verwendet werden.

5 7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe möglichst kurz vor dem Extruderausgang eindosiert werden.

10 8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe einer Verweilzeit von 5 Sekunden bis maximal einer Minute, vorzugsweise 10 bis 30 Sekunden im Extruder ausgesetzt sind.

15 9. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe, Pharmaka, Vitamine, und/oder Aromastoffe 4 bis 8 L/D Verfahrenslängen im Extruder ausgesetzt sind (L= Länge des Extruders, D= Aussendurchmesser der Extruderschnecke).

20 10. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verkapselung und/oder das teilweise Blenden mittels eines Extruders mit mindestens zwei Schnecken und die anschliessende Granulation mittels eines nachgeschalteten Einwellenextruders erfolgt.

Fig.1

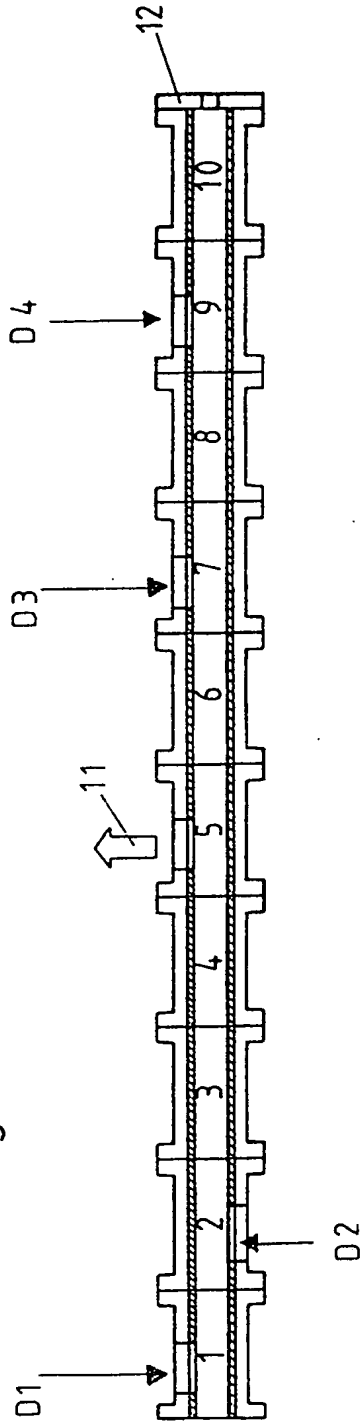


Fig.2

